

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

4

(11)Publication number : 63-008537

(43)Date of publication of application : 14.01.1988

(51)Int.Cl.

G01N 21/27
G01N 21/13

(21)Application number : 61-151195

(71)Applicant : TOSOH CORP

(22)Date of filing : 27.06.1986

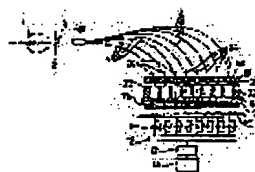
(72)Inventor : ISHIGURO NORIHIKO

(54) ABSORBANCE MEASURING APPARATUS FOR MICROPLATE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain information on absorbance measurement in a short time, by conveying microplates intermittently at a proper position to a plurality of optical means for measuring absorbance arranged in a row.

CONSTITUTION: When a light source 1 is turned ON, a light beam is focused at an end 4a of an optical fiber 4 after passing through a slit 2. The light beam introduced into the fiber 4 is branched off by the number of parts equal to the number of wells for one row of microplates to be introduced to the end 4b of the optical fiber and focused on detectors 10 with a lens 7b. Output signals of the detectors 10 are taken into an arithmetic unit 14 passing through an A/D converter 13. As a microplate having a sample in a well is placed on a plate carrier 8, it is carried into a body with a plate carrier 8 to be stopped at a specified position.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-19321

(24) (44)公告日 平成 6 年(1994) 3 月16日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 21/01	Z	7370-2 J		
21/13		7370-2 J		
21/27	A	7370-2 J		
35/02	G	8310-2 J		
35/04	H	8310-2 J		

発明の数 1 (全 8 頁)

(21)出願番号	特願昭61-151195	(71)出願人	999999999 東ソー株式会社 山口県新南陽市開成町4560番地
(22)出願日	昭和61年(1986) 6 月27日	(72)発明者	石黒 敬彦 神奈川県相模原市相模大野 7 -37-17- 401
(65)公開番号	特開昭63-8537	(74)代理人	弁理士 本多小平 (外 2 名)
(43)公開日	昭和63年(1988) 1 月14日		審査官 平井 良憲
		(56)参考文献	特開 昭60-222753 (J P, A) 特開 昭60-40955 (J P, A) 特開 昭60-181634 (J P, A) 特開 昭57-79450 (J P, A) 特開 昭61-47565 (J P, A)

(54)【発明の名称】 マイクロプレート用吸光度測定装置

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】縦列、横列に各複数のウェルがマス目状に配列されているマイクロプレートを対象として、各ウェル内のサンプルの吸光度を測定する吸光度測定装置であって、
前記マイクロプレートの横列するウェルに各 1 個宛に対向する複数の吸光度測定用光学手段が内部に配置された箱構造をなし、かつ前記マイクロプレートが水平方向に出入りするための出入口が側面に設けられた遮光型のハウジングと、
マイクロプレートが載置可能な上面を有すると共に、前記ハウジングの出入口から外部に突出したプレート載置、取出しのための第 1 の位置と、ハウジング内に搬送限界位置として設定した第 2 の位置との間で前記マイクロプレートをそのウェルの縦列方向に水平に往復動させ

2

るプレートキャリアと、
前記ハウジング内からプレートキャリアが第 1 の位置に突出することに連係してハウジングの前記出入口を開閉する遮光用開閉扉と、
このプレートキャリアの前記往復動のいずれか一方の移動においては該キャリア上のマイクロプレートの複数列のウェルを吸光度測定位置に間欠移動により順次に対向停止させ、かついずれか他方向の移動においては連続送りさせるプレートキャリア往復動駆動装置と、
10 前記マイクロプレートのプレートキャリアへの載置により測定開始を検知するスイッチ手段、及びプレートキャリアが前記第 2 の位置に至ったことを検知するスイッチ手段と、
入力が前記各スイッチ手段に接続され、かつ出力が前記往復動駆動装置および吸光度測定用光学手段に接続され

で、マイクロプレートの搬送と、この搬送時のプレートキャリアの間欠停止に応じて順次の吸光度測定を行わせる制御装置と、を備えたことを特徴とするマイクロプレート用吸光度測定装置。

【発明の詳細な説明】

(発明の利用分野)

本発明は、主に免疫学的な手法等により生体物質の微量を検出する生化学反応測定装置、詳しくは前記反応に依存した変化を吸光度で検出する吸光度測定装置に関するものである。

(発明の背景)

従来、免疫学的な手法等により生体物質の微量を検出する生化学反応の測定においては、多数のサンプルを一括処理する目的から、所謂マイクロプレートと呼ばれる検査用器具が使用される場合が多い。このマイクロプレートは、マス目状に整列された多数のウェル（これらウェルは各々生化学反応のための反応セルをなし、通常8列×12列の合計96穴タイプのものが多く使用される）を有するものであって、各ウェル内で生じた光学的に測定可能な生化学反応測定するために用いられる。

光学的な測定の方法としては種々あるが、一般的には吸光度測定の方法が多く用いられる。

この吸光度測定の方法は、光源からの光をレンズ等の光学手段で集光または平行光とし、これを上方ないし下方から前記ウェルへ照射し、透過光である出射光を再びレンズ等の光学手段で集光した後光検出器に導き電氣的に信号処理して、吸光度情報を得るようにして使用されるものである。

前記多数のウェルを有するマイクロプレートを用いる場合には、該マイクロプレートとこれに対向される吸光度測定用の光学手段のいずれかを固定し、マイクロプレート又は光学手段を相対的にx-y走査させる、あるいはマイクロプレートのx列の数だけ吸光度測定用の光学手段を配置し、マイクロプレート又は光学手段をy方向に走査させる、方式とするものが知られている。

しかしながら前記前者の方式のものではx-y走査機構が複雑となり易い他、平面的にかなりの広さが必要となって装置が大型になりやすい等の難があり、また前記後者のものでは、走査機構は比較的簡易なものとなるが、外部からの光の十分な遮光を行なう構造の採用が繁雑であるという難がある。一般に測定誤差に関係するノイズの影響は、蛍光度測定の場合に比べ吸光度測定ではその度合いが小さいものであるが、外部光の影響は出来るだけ少ない方が望ましいことは言うまでもない。

そしてマイクロプレートへの試料や試薬の注入、反応の進行、吸光度測定という一連の操作を自動的に大量に処理するための大掛かりな全自動化装置とは別に、試料、試薬の注入や反応の進行を手作業で行なった後に、吸光度測定のみを自動的に行なう操作容易でかつ小型な装置

が、例えば実験室規模での測定用装置として求められている。

(発明の目的)

本発明は、以上の観点からなされたものであり、その目的は、前記した整列された多数のウェルを有するマイクロプレートの吸光度測定の操作のみを、精度よくかつ迅速に行なうことができるマイクロプレート用吸光度測定装置を提供するところにある。

更に本発明は、マイクロプレートをキャリア上に載置し、取出す操作と、測定動作の開始、終了とを連係させて、この極めて簡単な操作の他は自動的に測定を行なうことができる半自動化した装置を提供するところにある。

また本発明は、コンパクトな構成で取扱い性に優れ、かつ低価格なマイクロプレート用吸光度測定装置を提供するところにある。

(発明の概要)

而して、かかる目的の実現のためになされた本発明よりなるマイクロプレート用吸光度測定装置の特徴は、縦列、横列に各複数のウェルがマス目状に配列されているマイクロプレートを対象として、各ウェル内のサンプルの吸光度を測定する吸光度測定装置であって、前記マイクロプレートの横列するウェルに各1個宛に対向する複数の吸光度測定用光学手段が内部に配置された箱構造をなし、かつ前記マイクロプレートが水平方向に出入りするための出入口が側面に設けられた遮光型のハウジングと、マイクロプレートが載置可能な上面を有すると共に、前記ハウジングの出入口から外部に突出したプレート載置、取出しのための第1の位置とハウジング内に搬送限界位置として設定した第2の位置との間で前記マイクロプレートをそのウェルの縦列方向に水平に往復動させるプレートキャリアと、前記ハウジング内からプレートキャリアが第1の位置に突出することと連係してハウジングの前記出入口を開閉する遮光用開閉扉と、このプレートキャリアの前記往復動のいずれか一方の移動においては該キャリア上のマイクロプレートの複数列のウェルを吸光度測定位置に間欠移動により順次に対向停止させ、

かついずれか他方向の移動においては連続送りさせるプレートキャリア往復動駆動装置と、前記マイクロプレートのプレートキャリアへの載置により測定開始を検知するスイッチ手段、及びプレートキャリアが前記第2の位置に至ったことにより測定終了を検知するスイッチ手段と、入力が前記各スイッチ手段に接続され、かつ出力が前記往復動駆動装置および吸光度測定用光学手段に接続されて、マイクロプレートの搬送と、この搬送時のプレートキャリアの間欠停止に応じて順次の吸光度測定を行わせる制御装置とを備えた構成をなすところにある。本発明において使用される吸光度測定用の光学手段は、マイクロプレートの搬送（走査）方向である前記x方向

に対し直角な方向（ y 方向）に関し該マイクロプレート上のウェルの数だけ発光部、受光部が配置されていることを条件とする他は、この種測定装置において従来より使用されている種々の吸光度計をそのまま利用、応用して構成すればよいが、特に好ましい構成としては、1個の光源からの光線を均等に配分して上記発光部を形成することを可能とするように、一端が束ねられて他端が該ウェルの数だけ分岐したもの、例えば光ファイバライトガイドが採用される。

プレートキャリアとしては、一般的には偏平な上方開放型の箱型のものが好ましく採用されるが、特にこれに限定されることなくプレート状、棒状等マイクロプレートの載置搬送に適したものであれば適宜採用されて使用することができる。

またプレートキャリアを往復動させる往復動駆動装置は、プレートキャリアの搬送をガイドするレール、滑動ロッド、ベルト等の案内機構と、往復動モータ、エアシリンダ装置、ソレノイド等々のものを用いて構成することができるが、モータを用いて構成する場合には往動時の間欠停止位置を精度よく与えるためにステッピングモータ等のものを選択することが好ましい。

前記プレートキャリアへのマイクロプレートの載置、又プレートキャリアのハウジング内部の搬送限界位置への到達を検知するスイッチ手段は、接触型、非接触型のいずれのものでもよく、プレートキャリアへのマイクロプレートの載置を検出する第1スイッチと、プレートキャリアのハウジング内部の搬送限界位置への到達を検知する第2スイッチとをそれぞれ独立に設けるのが普通である。

プレートキャリアの搬送（例えば往動時の間欠送りと復動時の連続送り）を制御する制御装置は、通常はマイクロコンピュータ等の電子制御装置を用いて構成されるのが普通であるが、特にこれに限定されるものではない。この制御装置は、例えば、前記第1スイッチからの信号入力によって吸光度測定の一連の動作を開始し、外部のマイクロプレート載置位置からプレートキャリアを搬送開始させて、 x 方向第1列目のウェルが吸光度測定位置に至った時に一時的な停止、吸光度測定を行なわせ、再び搬送、一時的な停止、吸光度測定を x 方向の次列のウェルから最終列のウェルまで順次行なわせ、更にプレートキャリアのハウジング内部の搬送限界位置に至ったことを第2スイッチで検出することでプレートキャリアを復動させる、というシーケンス動作を行なわせるものであればよい。また復動時に吸光度測定を行なわせるシーケンス動作の場合には、前記第2スイッチによってプレートキャリアがハウジング内部の搬送限界位置に到達したことが検出された時から、吸光度測定のための前記間欠搬送を開始させるようにすればよい。またプレートキャリアは、非使用時にはハウジング内に収容させておき、適宜の装置使用開始スイッチ等を利用して必要時に

のみハウジング外部のマイクロプレート載置位置まで搬出させるようにしてもよい。

かかる制御装置は、所定のプログラムが予め組込まれた前記マイクロコンピュータを用いる場合の他、比較回路、タイマー、各種論理回路等を組合せた電気回路を用いて構成することもできる。

本発明におけるハウジングの構成は、内部に配置した吸光度測定のための光学手段の測定精度を良好に得るために、プレートキャリアの出入口は出来るだけ必要十分な範囲で小さく制限されていることが好ましく、またプレートキャリアのハウジング内への搬入後に閉じる遮光用の開閉扉が設けられる。ハウジングは金属製、プラスチック製等の不透明体を用いて構成されることは言うまでもない。

（発明の実施例）

以下本発明を図面に示す実施例に基づいて説明する。

第1図～第3図は、本発明よりなるマイクロプレート用吸光度測定装置の一例の構成概要を示す図である。なお第1図は装置の縦断側面図、第2図は同第1図のA-Aの縦断面図、第3図は同第1図のB-Bの平衡断面図である。

1は凹面鏡（反射笠）を具備した光源であって、光源1からの光線はスリット2を通過した後、測定サンプルの吸収波長の光線のみを透過することが可能な分光用フィルター3によって単色光とされて、集束された光ファイバ一端部4aの端面に効率良く集光されるようになっている。4は光ファイバであって、マイクロプレートの1列のウェルの個数に等しい本数から構成され、それらの端部4bは一列のウェルの頭上に各ウェルに対応するように等間隔で配列され、保持部材6に固定されて光線出射口を構成する。すなわち光ファイバ4の一端は束ねられて一本の光ファイバ一端部4aを形成し、端部4aへ導入された光線を均等に分岐して、第2図に示すようにマイクロプレート22の一列の各ウェル23へ上方から光線を同時に照射できるようになっている。

7aは光ファイバ一端部4bから出射された光線をウェル内に結像するレンズ、7bは7aに対向して配設されてウェル内のサンプルの透過光を集光して光検出器10へ導くレンズであって、光ファイバ一端部4b、レンズ7a、7b、光検出器10の組は、それぞれ光軸24上に正確に一列に配設されていて、それらの光軸24がマイクロプレートの1列の各ウェルの中央をそれぞれ通過するようになっている。

11は光強度に比例した光検出器10からの信号を増幅する増幅回路、13はA/D変換器、12は増幅回路の一つとA/D変換器13とを図示しない電気的評価装置の指示にしたがって電気的に結合することが可能なチャンネル切り換え回路、14は演算回路である。増幅器11、チャンネル切り換え回路12、A/D変換器13、演算回路14は、電気的評価装置の一部を構成してい

る。ここで電気的評価装置とはCPU、RAM、ROMを中心として構成され、動作制御、計測及び演算を行なうことを目的とする回路をいう。

8はプレートキャリアであって、外周部に縁を有する構造で、その内部の広さはマイクロプレートのそれにちょうど等しい大きさになっていて、マイクロプレートをその内部に保持できるようになっているとともに、その一側は第3図に示すごとくベルト17に固定されていて、図示しないモーターの回転によってブリー16が矢印の方向へ回転し、それにともなって平行に配設された2本のスライドシャフト15に沿って前後に往復動することが可能とされている。さらに、プレートキャリア8の底面には、マイクロプレートの各ウェルに対応する位置に円形のスリット9を設け、マイクロプレートの透過光が下方に通過できるようにするとともに、光検出器10への迷光の混入を防ぐようになっている。

19は本体ハウジングであり、光を透過しない例えば金属性の筐体として構成され、その一側には、前記プレートキャリア8の出入口19aが形成されている。なお本例のハウジング19においては、該出入口19aを必要時に、これを閉じる前面開閉扉20が設けられており、不図示のパネ等によって前記必要時に自動的に出入口を閉じるようになっている。

なお本例では光ファイバー端部4b、レンズ7a、7b、光検出器10から構成される光学系を、その光軸24と前面開閉扉20との距離がプレートキャリア8の長さより大きくなるように配設して、プレートキャリア8が収納される場合その進行方向最前列のスリットの中心が光軸24上に達すると自動的に閉じるようにしている。

18a及び18bはマイクロスイッチであって、18a(第1スイッチ)は接触子をプレートキャリア8内部へ向けその外縁部に取付けられていて、マイクロプレートがプレートキャリアにおかれると電気的に閉じるようになっているとともに、そのパネ圧によってマイクロプレートを固定及び保持するようになっている。

一方、18bは(第2スイッチ)は本体ハウジング19内に取り付けられていて、プレートキャリアがハウジング内部に収納される場合、その進行方向最後列のスリットの中心が光軸24上にあるとき、接触子がプレートキャリアの進行方向最前部の外縁部に接触することによって、電気的に閉じるようになっている。

21は前面操作パネル面であって、不図示の電源スイッチとプレートキャリアを外部に突出させる電気的評価装置に連結した一つの押ボタン式スイッチ(図示せず)が具備されている。

次に、上記構成のマイクロプレート用自動吸光度測定装置の動作と作用を説明する。

前面操作パネル面21上の電源スイッチをオンすると光

源1が点灯し、光線はスリット2を通過した後、分光用フィルター3によって単色とされて、光ファイバー4の端部4aの端面光源に具備された凹面鏡の作用によって集光される。第1スイッチ18bが閉じた状態では、本例ではプレートキャリア8は本体内部にて停止していて、本体前部に近い第一列目のスリットの中心が光軸24上にあるようにしている。そこで、光ファイバー4の端部4aに導入された光線は、マイクロプレートの一列のウェルの個数に等しい数だけ分岐されて端部4bへ導かれ、レンズ7a及びスリット8を通過後、レンズ7bによって検出器10上に集光される。そして、電気的評価装置がチャンネル切り換え回路12を作動することによって、増幅器11によって増幅された各光検出器10の出力信号を、A/D変換器13を通しての演算装置14へ取り入れ、演算結果を電気的評価装置に記憶格納する。このチャンネル切り換えに要する時間は、一般的に数 μ 秒程度まで短くすることが可能である。この値は、空の試料すなわち空気をサンプルとして置いたときの透過率100%に於ける各光検出器の出力信号であって、試料の吸光度を計算する場合に利用される。前面操作パネル面21上の押しボタン式スイッチを押すと、電気的評価装置がブリー16に直結した図示しないモーターを回転させて、プレートキャリア8の一部が前面開閉扉を押し開けて本体前面に突出する。そこで、ウェルにサンプルの入ったマイクロプレートをプレートキャリア8におくと、第1スイッチ18aが閉じられ、電気的評価装置がブリー16に直結したモーターを回転させ、プレートキャリア8がマイクロプレートを本体内部へ搬入し、第2スイッチ18bの接触子がプレート置き台8の外縁部に接触した位置で停止する。このとき、プレート置き台の本体前方側の第一列目は光軸24上にある。そこで、電気的評価装置がチャンネル切り換え回路12を作動することによって、増幅器11によって増幅された各光検出器10の出力信号を、A/D変換器13を通して演算装置14へ順序よく取り入れ、演算結果を電気的評価装置に記憶格納する。

次に、電気的評価装置が、ブリー16に直結したモーターを所定時間あるいは角度だけ回転させて、プレートキャリア8をマイクロプレートの第2列目のウェルの中心に光軸24がくるように本体前方へ平行移動し、ふたたび上記のように光検出器からの出力信号を電気的評価装置に格納する。マイクロプレートのウェルの中心が光軸24上にくるように、プレート置き台8を一つずつ間欠的に平行移動しながら、チャンネル切り換え回路11によって各光検出器10からの信号を順序よくし電気的評価装置へ記憶格納し、この操作を最後列のウェルについて完了するまで続ける。この間、前面開閉扉20は閉じていて、光が本体外から内部へ入り込むことはない。以上のようにして電気的評価装置へ記憶格納された値から、各ウェル内のサンプルの透過率及び吸光度が計算さ

れる。そして、電気的評価装置が、ブーリー16に直結したモーターを回転させてマイクロプレートを持したプレートキャリア8を本体前面に搬出する。マイクロプレートをプレートキャリア8から取り出した後、次のマイクロプレートをプレートキャリア8におけば、上述の測定が再び行われる。また操作パネル面の押しボタン式スイッチを押すことで、プレートキャリア8を本体ハウジング内部へ搬入させて規定されている位置で停止して待機させるようにしてもよい。

なお、上記実施例はこの発明の一例であって、これ以外の変形実施も可能であることは言うまでもない。例えば、上記実施例では光線射出口をマイクロプレートの上方にし、その下方に光検出器を配置してあるが、この逆の配置も可能である。

第4図は電気的評価装置によって行なわれる上記一連の動作シーケンスを示したフローチャートである。

(発明の効果)

以上の説明から明らかなように、本発明よりなるマイクロプレート用吸光度測定装置によれば、一列状に配置した吸光度測定用の複数の光学手段に対し、マイクロプレートを間欠的に搬送することで測定時の走査制御を行うことができ、しかも、測定開始と測定終了を検出する一対のスイッチ手段と、往復駆動手段および測定光学手段の駆動シーケンスを予めプログラムした制御回路とにより、ハウジングから突出したプレートキャリアの上にマイクロプレートを載置するだけで自動的に所定の測定動作を開始させることができ、他方、測定終了後は元の載置位置(取出し位置)に自動的に戻ったプレートキャリアからマイクロプレートを容易に取出すことができるという簡易な操作を実現できるという効果が得られる。

そしてこのようなマイクロプレートの載置と取出しという簡易な操作以外は自動的に動作する半自動化装置を、プレートキャリアに対するマイクロプレートの載置と取出しの位置をハウジング側面の同じ場所とすること

で、小型で、設置場所の制約も少ない装置を提供でき、特に比較的少数の測定を行なう用途に好適な測定装置として安価に提供できるという効果が得られる。

更に、本発明の吸光度測定装置は、前記のように簡単な操作で利用できる半自動化した装置を実現しながら、ハウジング内に外部光が侵入することによる測定誤差への影響を可及的に低減できるという効果も得られる。すなわち測定対象のマイクロプレートの出入りをハウジングの側面に設けた1ヶ所の出入口に限定し、しかもこの出入口は開閉扉で閉じる構成を採用したからであり、これにより精度が高く信頼性の高い測定が実現できるという効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

図面第1図は本発明よりなるマイクロプレート用吸光度測定装置の構成概要一例を示す縦断側面図、第2図は第1図A-A線の縦断面図、第3図は第2図B-B線の平面断面図、第4図は本例装置の動作シーケンスを説明するフローチャートである。

1：光源、2：スリット

3：分光用フィルター

4：光ファイバー

4a：光ファイバー端部

4b：光ファイバー端部

6：保持部材

7a：レンズ、7b：レンズ

8：プレートキャリア

9：スリット、10：光検出器

11：増幅器、12：チャンネル切換回路

13：A/D変換器、14：演算回路

15：スライドシャフト

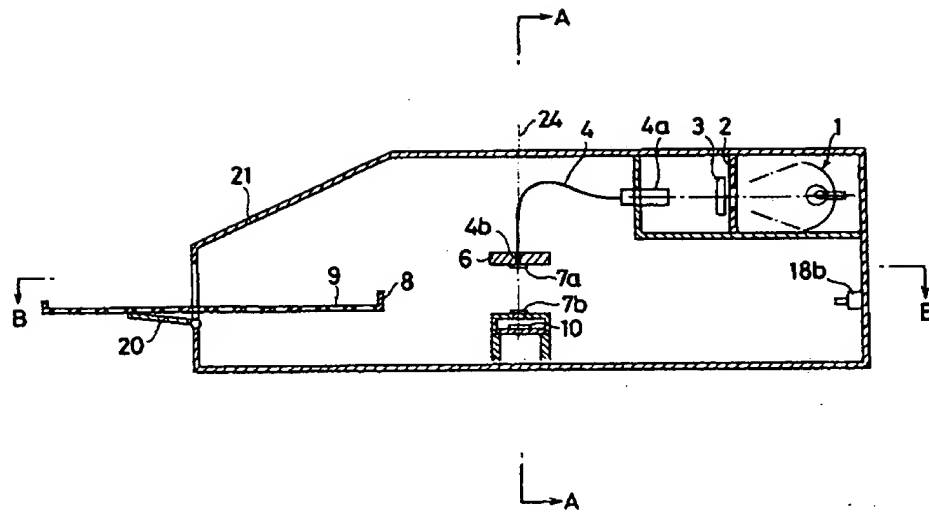
16：ブーリー、17：ベルト

18a：第1スイッチ、18b：第2スイッチ

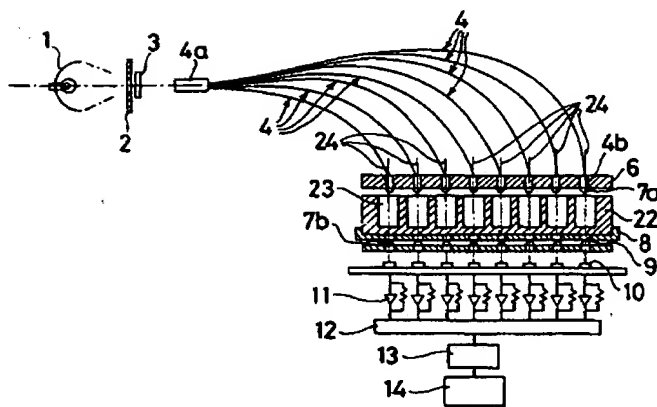
19：ハウジング、20：前面開閉扉

21：前面操作パネル

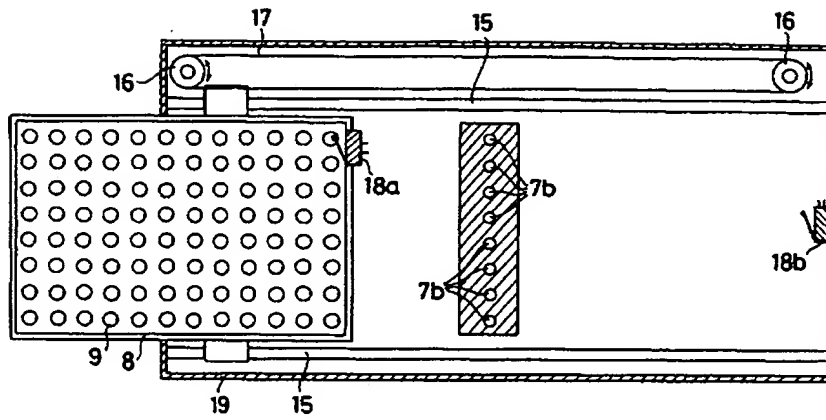
【第1図】



【第2図】



【第3図】



【第4図】

